

Late recidieven van neurosyfilis na intramusculaire penicillinebehandeling

door B.A. Blansjaar, W.M. Cnossen, H. Niekus, O. Nielsen, M. Vegt

Samenvatting

Hernieuwde activiteit van neurosyfilis na eerdere behandeling is zeer moeilijk uit te sluiten. Twee aan alcohol verslaafde patiënten leken afdoende behandeld voor neurosyfilis, maar dementeerden later. Hoewel serologische testen geen reactivering van neurosyfilis toonden, leidde behandeling met ceftriaxon tot volledig herstel.

Inleiding

Cognitief verval na ernstig alcoholmisbruik wordt vaak veroorzaakt door het syndroom van Korsakoff, maar alcoholisten hebben ook meer kans op aandoeningen zoals hepatische encefalopathie, pellagra, pontine- of extrapontine myelinolyse en traumatisch hersenletsel. Het bestaan van alcoholdementie als afzonderlijk ziektebeeld blijft omstrede, omdat specifieke pathologisch-anatomische afwijkingen nooit zijn aangetoond (Victor e.a. 1989). Neurosyfilis, al dan niet behandeld, mag niet worden vergeten bij de differentiaaldiagnose van het syndroom van Korsakoff of een 'alcoholdementie'.

Gevalsbeschrijvingen

Patiënt A:

Een 56 jaar oude man met een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik gedurende meerdere decennia werd opgenomen nadat hij in verwaarloosde toestand over straat had gezworven. Hij leefde alleen en was werkloos. In het verleden had hij gewerkt als elektricien en als caféhouder. Bij opname was patiënt apathisch en gedesoriënteerd. Geheugenfuncties waren gestoord en er was geen ziekte-inzicht. De stemming was neutraal maar werd al snel euforisch terwijl patiënt megalomaan werd. Bij lichamelijk onderzoek bleken de peesreflexen aan de benen afwezig te zijn. Onderzoek van serum en liquor toonde luetische besmetting van het centrale zenuwstelsel aan (zie tabel 1). Daarop werd aanvankelijk behandeld met intraveneus toegediende penicilline. Deze behandeling kon echter niet worden voltooid doordat patiënt bij vlagen verward en zeer geagiteerd was. Hij werd daarom behandeld met procaïne-benzylpenicilline, tweemaal daags intramusculair 2,4 miljoen eenheden, gedurende vier weken. Dit leidde tot een voorspoedig klinisch herstel, zodat patiënt na zes weken uit het ziekenhuis kon worden ontslagen met nog slechts geringe geheugenstoornissen. Er werd geconcludeerd dat de behandeling adequaat was geweest. De venereal disease research laboratory (VDRL)-test sloeg om van positief naar negatief in het serum maar bleef positief in de liquor. Het aantal leucocyten, het eiwitgehalte en de immunoglobulinefracties in de liquor namen af.

Al één dag na ontslag keerde patiënt in paniek terug naar het ziekenhuis. Vanaf die dag toonde hij een snel cognitief verval, leidend tot desoriëntatie, progressieve geheugenstoornissen en depressieve en psychotische ziekteverschijnselen. Neurologisch onderzoek toonde zowel frontale als extrapiramidale symptomen. EEG en MRI toonden geen afwijkingen. HIV-testen bleken negatief en serumspiegels van vitamine B1 en B12 waren normaal. SPECT-onderzoek toonde tekenen van frontaal hypometabolisme. Binnen een jaar was patiënt ernstig dement en volledig hulpbehoevend. De differentiaaldiagnose omvatte een Wernicke-Korsakoff-syndroom, primaire degeneratieve dementie van het frontale type en 'alcoholdementie'. Een opvlamming van neurosyfilis leek onwaarschijnlijk

omdat de uitkomsten van serologisch onderzoek ongewijzigd bleven. Desalniettemin werd patiënt behandeld met ceftriaxon, éénmaal daags 1000 mg intramusculair, gedurende veertien dagen. Dit leidde tot een opmerkelijk en uiteindelijk volledig herstel (zie tabel 2). De liquor bleef VDRL positief. Vijf maanden na het begin van de behandeling met ceftriaxon werd patiënt in goede conditie uit het ziekenhuis ontslagen. Momenteel woont hij weer zelfstandig en heeft hij een volledige betaalde baan als receptionist in een bejaardenhuis.

Patiënt B:

Een 72-jarige man was in de voorgaande jaren al een tiental malen opgenomen voor alcoholdetoxificatie. Hij had gedurende de Tweede Wereldoorlog een onbehandelde syfilis doorgemaakt. In 1966 was hij voor dementia paralytica tweemaal behandeld met bismut en penicilline en éénmaal met chloortetracycline. Hij was daarna klinisch hersteld maar was seropositief gebleven. Daarom werd hij in 1968 opnieuw behandeld. In 1982 werd besloten wederom een behandeling in te stellen, niet wegens nieuwe ziekteverschijnselen maar omdat de opvattingen over adequate behandeling van dementia paralytica waren veranderd. De toenmalige medicatie bestond uit benzathine-benzylpenicilline, één- maal per week 2,4 miljoen eenheden, gedurende zes weken. In die periode misbruikte patiënt al alcohol. Tijdens een recente opname voor detoxificatie bleek patiënt bij neuropsychologisch onderzoek slechts lichte cognitieve stoornissen te hebben (zie tabel 2). Een jaar later bleek patiënt bij een nieuwe opname gedementeerd te zijn. Hij had ernstige geheugenstoornissen, een vlak affect en toonde verlies van decorum en sociale vaardigheden. Het Korsakoff-syndroom en primaire degeneratieve demencie werden als de meest waarschijnlijke diagnoses beschouwd. Met het oog op de bevindingen van het laboratoriumonderzoek (zie tabel 1) werd reactivering van de neurosyfilis die patiënt in 1966 doormaakte en die achtereenvolgens tweemaal met penicilline en bismut, éénmaal met chloortetracycline en éénmaal met benzathine- benzylpenicilline was behandeld, onwaarschijnlijk geacht. Wegens de eerdere ervaringen met patiënt A werd toch besloten ook patiënt B met ceftriaxon te behandelen. Daarop herstelden zijn cognitieve functies binnen een half jaar (zie tabel 2).

Tabel 1: Laboratoriumonderzoek

Patiënt A	Voor behandeling met penicilline	Na penicilline Voor ceftriaxon		Na ceftriaxon
Datum	05-02-1990	23-04-1990	08-10-1990	08-04-1991
Serum				
VDRL	1 : 8	neg.		1 : 8
TPHA	1 : 20480	1 : 40960		1 : 40960
FTA-abs.	pos.	pos.		pos.
Liquor				
VDRL	1 : 8	1 : 8	1 : 2	1 : 4
TPHA	1 : 2048	1 : 32768	1 : 512	1 : 2560
FTA-abs.	pos.	pos.	pos.	pos.
Leucocyten/ml	333	81	27	27
Eiwit (g/L)	0,56	0,46	0,42	0,34
Patiënt B		Na penicilline Voor ceftriaxon		Na ceftriaxon
Datum		24-01-1989	25-05-1992	30-11-1992
Serum				
VDRL		1 : 1	neg.	1 : 2
TPHA		1 : 1280	1 : 320	1 : 1280
FTA-abs.		pos.	pos.	pos.
Liquor				
VDRL			neg.	
TPHA			1 : 160	
FTA-abs.			pos.	
Leucocyten/ml			9	
Eiwit (g/L)			0,51	

VDRL: venereal disease research laboratory test

TPHA: treponema pallidum haemagglutination test

FTA-abs.: fluorescent treponemal antibody absorption test

Leucocyten: normaalwaarden = 0 - 30/ml

Eiwit: normaalwaarden = 0.15 - 0.60 g/L

Tabel 2: Psychometrisch onderzoek

Patiënt A	Voor behandeling met penicilline	Na penicilline		Na ceftriaxon	
		Voor ceftriaxon			
Maand	01-90	08-90	11-90	04-91	05-92
IQ	81	93	Cognitieve functies ernstig gestoord, testen niet mogelijk	–	106
MMSE (0-30)	17	21		25	–
Geheugen (decielen)					
: immediate recall	1	1		3	3
: delayed recall (na 20 minuten)	1	3		3	5
: MQ	–	–		93	100

Patiënt B	Na penicilline		Na ceftriaxon
	Voor ceftriaxon		
Maand	05-91	05-92	10-92
IQ	100	94	102
MMSE (0-30)	26	23	27
Geheugen (decielen)			
: immediate recall	4	1	7
: delayed recall (na 20 minuten)	5	1	4

IQ: Intelligentiequotiënt, gemeten met de Groninger Intelligentie Test (F. Luteyn e.a. 1983)

MMSE: Mini Mental State Examination (Folstein 1975)

Het geheugen werd getest met de '15-woordentest' (Deelman e.a. 1990), en bij patiënt A met de Wechsler Memory Scale (Wechsler 1945; Prigatano 1978)

Conclusie

De beschreven patiënten werden beiden behandeld voor neurosyfilis met intramusculair toegediende penicilline. Na aanvankelijk herstel werd deze behandeling als afdoende beschouwd. Tegenwoordig wordt voor de behandeling van neurosyfilis intraveneuze toediening van hoge doses penicilline

aanbevelen, omdat een continue hoge penicillinespiegel in de liquor noodzakelijk wordt geacht om alle treponemata te doden (Schoth en Wolters 1987). In vroeger jaren werden veel patiënten intramusculair behandeld met penicilline. Serologisch onderzoek heeft bij geen van beide beschreven patiënten een reactivering van neurosyfilis kunnen aantonen. De mogelijkheden van serologisch onderzoek worden echter vaak overschat wanneer het erom gaat het resultaat van een behandeling voor neurosyfilis te beoordelen (Fiumara 1986; Zenker en Rolfs 1990; Tramont 1991). De treponema pallidum haemagglutination test (TPHA) en de fluorescent treponemal antibody absorption test (FTA-abs.) zijn zeer specifieke en sensitieve testen op *T. pallidum*-infecties. Deze testen geven echter geen informatie over de klinische activiteit of het tijdstip van infecties, en kunnen daarom alleen gebruikt worden om de diagnose syfilis uit te sluiten. De venereal disease research laboratory test (VDRL-test) is noch specifiek, noch sensitief. Alleen sterk positieve uitslagen (1 : 16) wijzen op actieve infectie. De klinische betekenis van VDRL-seroconversie na behandeling van neurosyfilis is onbekend. Het is daarom vrijwel onmogelijk om te bewijzen dat een eerder behandelde neurosyfilis al dan niet actief is. In feite is het opzienbarende klinische herstel na behandeling met ceftriaxon in de twee beschreven ziektegevallen het enige doorslaggevend argument om de dementie toe te schrijven aan een opvlamming van neurosyfilis. Deze ziektegevallen hebben onze aandacht gevestigd op neurosyfilis in de differentiaaldiagnose van het (Wernicke-)Korsakoff-syndroom en dementie bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik, die niet zelden al dan niet behandelde seksueel overdraagbare ziekten hebben doorgemaakt. Beide beschreven patiënten leken afdoende behandeld voor neurosyfilis, maar dementeerden na verloop van tijd. Behandeling met ceftriaxon leidde tot volledig herstel.

In soortgelijke gevallen zouden wij een behandeling met ceftriaxon steeds aanbevelen wanneer de klinische verschijnselen bij een recidief van neurosyfilis kunnen passen, ook wanneer de bevindingen van serum- en liquoronderzoek onverdacht zijn. Daarbij moet vooral worden gedacht aan de vele patiënten die in vroeger jaren zijn behandeld voor neurosyfilis, toen intraveneuze toediening van penicilline nog niet gebruikelijk was. Wellicht zal *T. pallidum* later echter ook bestand blijken tegen intraveneus toegediende penicilline of tegen ceftriaxon.

Een bekorte Engelstalige versie van dit artikel is verschenen in *The Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*.

Literatuur

Deelman, B.G., R.J. Saam en A.H. van Zomeren (1990), *Traumatic brain injury. Clinical, social and rehabilitational aspects*

. Swets & Zeitlinger BV, Amsterdam/Lisse, p. 49-77.

Folstein, M.F., S.E. Folstein en P.R. McHugh (1975), 'Mini-mental State', a practical guide for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.

Fiumara, N.J. (1986), Treatment of primary and secondary syphilis: serologic response. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 14, 487-491.

Luteyn, F., en F.A.F. van der Ploeg (1983), *Groninger Intelligentietest*. Swets & Zeitlinger BV, Lisse.

Prigatano, G.P. (1978), Wechsler Memory Scale: a selective review of the literature. *Journal of Clinical Psychology*, 34, 816-832.

Schoth, P.E.M., en E.Ch. Wolters (1987), Penicillin concentrations in serum and CSF during high dose intravenous treatment for neurosyphilis. *Neurology*, 37, 1214-1216.

Tramont, E.D. (1991), *Treponema pallidum* (syphilis). In: G.L. Mandell, R.G. Douglas en J.E. Bennet (red.), *Principles and practice of infectious diseases*, 3rd. ed. Churchill Livingstone, New York, p. 1794-1808.

Victor, M., R.D. Adams en G.H. Collins (1991), *The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition*, 2nd. ed. F.A. Davis, Philadelphia.

Wechsler, D.A. (1945), A standardized memory scale for clinical use. *Journal of Psychology*, 19, 87-95.

Zenker, P.N., en R.T. Rolfs (1989), *Treatment of syphilis*; (1990). *Reviews of infectious diseases*, 12 (suppl. 6), S590-S609.

Summary: Late recurrences of neurosyphilis after intramuscular treatment with penicilline

It is extremely difficult to prove whether neurosyphilis is active or not after an initial infection. Two alcoholic patients seemed to have been treated adequately for neurosyphilis, but demented later. Treatment with ceftriaxone led to full recovery, although serological tests had not shown relapse.

Dr. B.A. Blansjaar (psychiater), W.M. Cnossen (assistent-geneeskundige in opleiding tot psychiater) en O. Nielsen (huisarts) zijn allen werkzaam in PC Joris te Delft. M. Vegt is psychiater in het Reinier de Graafgasthuis te Delft. H. Niekus is neuroloog in het Reinier de Graafgasthuis en in PC Joris te Delft. Correspondentieadres: Dr. B.A. Blansjaar, psychiater, PC Joris, Sint Jorisweg 2, 2612 GA Delft.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-8-1995.